UNIVERSITE DE LAUSANNE – FACULTE DE MEDECINE

SERVICE DE PHYSIATRIE

Chef de service : Professeur Y. SAUDAN

SEXE, GROSSESSE ET ALLOANTIGENES (HL-A), BASES D'UNE CLASSIFICATION DES MALADIES RHUMATISMALES

(A propos de 30 grossesses dans la Pelvi-spondylite rhumatismale)

THESE

préparée sous la direction du Docteur Bitter, Professeur-Associé
et présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

Raymond HADORN

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Originaire de Gurzelen

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1975

UNIVERSITE DE LAUSANNE – FACULTE DE MEDECINE

SERVICE DE PHYSIATRIE

Chef de service : Professeur Y. SAUDAN

SEXE, GROSSESSE ET ALLOANTIGENES (HL-A), BASES D'UNE CLASSIFICATION DES MALADIES RHUMATISMALES

(A propos de 30 grossesses dans la Pelvi-spondylite rhumatismale)

THESE

préparée sous la direction du Docteur Bitter, Professeur-Associé
et présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

Raymond HADORN

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Originaire de Gurzelen

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1975

4. Aux taux sériques physiologiques, *la progestérone* n'a pas d'effet direct connu sur le tissu conjonctif adulte non utérin (1).

5. *Les prostaglandines* ne semblent intervenir que très tard dans la grossesse, aucun effet modifiant le tissu conjonctif ou l'immunité cellulaire n'a été décrit à ce jour (20).

6. *Stabilisateur de lysosomes.* Le sérum des femmes enceintes contient un facteur autre que les corticoïdes, qui est capable de stabiliser la membrane des lysosomes leucocytaires, les empêchant ainsi de déverser leurs substances lytiques (hydrolases) (44, 69).

Etat immunologique et grossesse

La grossesse constitue une sorte d'autogreffe (9, 22, 85, 88). Comment la mère peut-elle tolérer ce greffon ? En effet, de par son bagage génétique (HL-A), l'enfant est antigéniquement différent de sa mère et, tout récemment, on a découvert que le lymphocyte fœtal est certainement cytotoxique pour elle (8).

Il est maintenant démontré que, durant la grossesse, la mère présente une hyporéactivité envers les stimulateurs antigéniques (4, 8, 13, 30, 56, 81). Plusieurs travaux récents s'accordent pour confirmer les données de *Ceppelini* et coll. (13), mais la controverse est encore ouverte. Pour certains, la progestérone, les œstrogènes et la somatomammotrophine (HCS) auraient des propriétés immunosuppressives (51); pour d'autres, cet effet serait dû à une globuline (30).

Cette faiblesse immunologique de la mère pourrait éventuellement s'accompagner d'une mauvaise surveillance cyto-immunologique (lymphocytaire T) de clones défendus (auto-immunité) ou clones néoplasiques. En effet, il existe nombre de néoplasies, notamment les lymphomes, nettement aggravées pendant la grossesse (2, 17, 24, 47); de même, plusieurs publications démontrent la particulière sévérité de certaines infections virales dans les faiblesses cyto-immunitaires (58) et durant la grossesse (23, 34, 39, 62, 70, 75, 84, 91).

Effets cliniques connus de la grossesse sur les maladies rhumatismales

1. Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une des affection qui voient dans la majorité des cas leur cours amélioré durant la grossesse (45, 60). C'est en raisonnant à partir de cette constatation que *Hench* découvrit l'action antirhumatismale de la cortisone, ce qui lui valut le Prix Nobel.

L'amélioration clinique peut commencer dès le premier mois, mais souvent ce n'est que dans le dernier trimestre qu'elle devient évidente. Cet effet cesse habituellement dès les premières semaines après la délivrance; dans de rares cas, il persiste encore plusieurs mois (28). Certains auteurs semblent avoir observé une aggravation de la polyarthrite rhumatoïde après la grossesse, cela par rapport au status antérieur. En outre, nous connaissons plusieurs polyarthrites rhumatoïdes ayant débuté de façon relativement violente quelques semaines après un accouchement. On a signalé des cas isolés, où l'on note une exacerbation ou l'éclosion d'une polyarthrite rhumatoïde durant la gestation.

La question polyarthrite rhumatoïde et grossesse étant amplement étudiée (66), nous n'avons pas entrepris d'étude clinique dans le cadre de ce travail.

2. Lupus érythémateux disséminé

Le problème n'est pas simple, la littérature est abondante et souvent contradictoire (21, 26, 29, 32, 41, 67, 92, 94).

Dans leur importante série, *Friedman* et *Rutherford* (35) trouvent un nombre presque égal d'exacerbations et de rémissions, cela durant les deux premiers trimestres de la grossesse, le cours clinique restant assez stable pendant le dernier trimestre. L'exacerbation de la maladie est la règle dans le post-partum. D'autres travaux ont confirmé ces données (27, 28, 36).

Par contre, en présence d'un lupus érythémateux disséminé sévère, surtout en cas d'atteinte glomérulaire lupique, la grossesse présente un réel danger pour la mère, de même lorsqu'il existe une atteinte cardiaque. L'évolution de l'atteinte rénale est particulièrement dramatique, fréquemment mortelle en fin de gestation ou durant la période du post-partum (46, 83).

L'abortus thérapeutique est une mesure qui n'améliore pas le pronostic, les décès étant fréquents après cette intervention, cela malgré l'administration de hautes doses de corticoïdes (64).

3. Sclérodermie

L'association sclérodermie et grossesse est

rare. Dans leur travail paru en 1967, *Slate* et *Graham* démontrent la haute mortalité maternelle et le nombre élevé d'abortus et de mortnés (86).

4. Pelvispondylite rhumatismale

Cette maladie, transmise selon un mode autosomal dominant à pénétrance variable (33, 97), touche environ une femme pour sept hommes (61, 77, 87). Dans la littérature, les séries féminines sont brèves et les effets rapportés de la grossesse sont contradictoires (42, 43, 59, 93). Il ressortirait des deux études les plus importantes, celle de *Bywaters* (90) (7 cas) et celle de *Hart* (41) (20 cas), que la grossesse n'a pas d'effet prévisible sur le cours de la maladie. Il nous a semblé important de réunir une série suffisante de patientes pour mieux investiguer l'effet de la grossesse sur le cours de cette affection.

Les contraceptifs hormonaux

Sous certaines réserves, l'état hormonal produit par les contraceptifs peut être homologué à un status pseudo-gravidique.

Il existe un syndrome de «fibrosites», d'arthralgies et même d'arthrites fugaces chez un petit nombre de jeunes femmes, et qui semble en relation directe avec la prise de contraceptifs hormonaux. Il a été observé des phénomènes de Raynaud apparemment idiopathiques qui, lors de la prise de contraceptifs, se sont aggravés avec même accompagnement de synovite réversible.

On a également observé, chez des femmes apparemment saines, des phénomènes LE positifs disparaissant quatre à huit semaines après l'arrêt du médicament. Les mêmes constatations ont été faites pour le facteur rhumatoïde et la protéine C réactive (7, 52).

Plusieurs cas de lupus érythémateux disséminé, aggravés lors de la prise de contraceptifs oraux, se sont améliorés cliniquement après l'arrêt de ceux-ci (15, 40, 71, 80).

Mais les contraceptifs oraux ne modifient pas, à notre connaissance, le cours de la PSR ni celui de la PR. De tels effets seraient certainement publiés dans deux maladies aussi fréquentes.

L'étude de la littérature nous a donc permis de prévoir deux modes de réactivité face à la grossesse (et aux contraceptifs) dans deux grands groupes de maladies rhumatismales: non seulement les maladies à auto-immunité antinucléaire sont plus fréquentes chez la femme (lupus, sclérodermie), mais elles semblent aggravées par la grossesse. Une dichotomie des maladies du conjonctif nous paraît valable pour autant que l'on démontre l'effet contraire (bénéfique) dans la pelvispondylite rhumatismale qui représente pour nous «l'inconnue».

Nous nous sommes limités à l'étude des effets de la grossesse sur la PSR, en laissant de côté l'influence de la maladie sur la grossesse et l'accouchement, qui sort du cadre de ce travail.

Méthode et casuistique

1. Critères de diagnostic de la pelvispondylite rhumatismale (PSR)

Pour un diagnostic définitif, une sacroiliite radiologique bilatérale majeure accompagnée d'une symptomatologie clinique de raideur du rachis et de limitation thoracique était considérée comme suffisante. Mais cette atteinte radiologique se retrouve fréquemment dans le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde juvénile et les entéropathies inflammatoires chroniques, l'iléite terminale et la colite ulcérohémorragique. Le diagnostic de pelvispondylite se pose alors par exclusion, cela même en présence de parasyndesmophytes et de syndesmophytes classiques (que l'on peut retrouver dans le psoriasis).

A notre connaissance, la spondylite érosive antérieure (shiny corner), l'équarrissement de la vertèbre en caisson et la discite étagée non infectieuse, fortement suggestifs de pelvispondylite, ne peuvent toutefois pas être utilisés comme critère absolu (sera discuté par *Saudan* et coll. dans un travail en préparation). L'antigène lymphocytaire héréditaire (codominant) HL-A 27, présent dans environ 90 % des séries de PSR publiées (et dans moins de 7,5 % des diverses populations étudiées), représente un argument lourd en faveur de ce diagnostic. Ainsi, en l'absence de HL-A 27, un diagnostic de PSR requiert une documentation clinique et radiologique particulièrement complète. Toutefois, le gène HL-A 27 étant présent dans un nombre de syndromes proches de la PSR tels que la maladie de Reiter, certaines uvéites isolées, nombre de polyarthrites rhumatoïdes juvéniles (avec ou sans atteinte sacro-iliaque), cet antigène n'est à lui seul nullement suffisant pour établir un diagnostic douteux par ailleurs (79).

Dans l'étude présente, nous avons retenu les 4 types de critère de diagnostic suivants:

1) la présence d'une sacro-iliite radiologique bilatérale majeure;

2) une atteinte clinique telle que définie dans les «critères de Rome» (réf. 38);

3) la présence d'antigène HL-A 27 dans 13 cas sur 15 (tableau 2) (50);

4) la présence d'autres cas de pelvispondylite rhumatismale certaine dans la parenté du premier degré.

2. Etude des gènes d'histocompatibilité HL-A

Nous sommes particulièrement reconnaissants au professeur *Michel Jeannet* pour un séro-typage lymphocytaire HL-A complet de chacune de nos patientes, cela par la méthode standard de micro-cyto-toxicité sur lymphocytes périphériques en utilisant une batterie d'antisera du Groupe européen de transplantation (Centre de Genève). L'identification de l'antigène HL-A 27 s'est faite grâce à sept antisera différents, dont six isolés à Genève et homologués dans les «workshops» récents et un sérum étalon (FJH) que nous devons à la générosité du Dr *Thorsby* (tableau 1).

Tableau 1

Typing complet (y compris HL-A 27)

Désignation	*Commentaire*
«FJH»	Sérum étalon de Thorsby
No 44* et No 701	2 sera monospécifiques de Genève
No 172	Sérum typant HL-A 7 + 27**
Nos 376, 386 et 331	3 sera typant HL-A 7 +22 + 27**

* Connu également dans le nom de «Talon».
** Homologués avec les autres grands laboratoires d'histocompatibilité du monde occidental au «Histocompatibility Testing Workshop 1972».

3. Mesure de l'évolutivité de la maladie

Etant donné l'impossibilité d'objectiver par le laboratoire le degré d'évolutivité ou «degré d'activité» ou de rémission de la PSR, l'étude de l'effet de la grossesse a dû se baser sur des données en grande partie subjectives, telles que:
— la raideur lombaire;
— la durée de la raideur matinale;
— la douleur;
— la consommation d'anti-inflammatoires et antalgiques (nécessaires au confort de la malade).

Il s'est avéré dans la présente étude que ces quatre facteurs ne variaient guère indépendamment l'un de l'autre, et que chacune des rémissions s'accompagnait d'une amélioration sur tous les plans. Par contre, la vitesse de sédimentation n'est pas un critère d'évolutivité fiable dans la pelvispondylite, et cela d'autant moins en période de gestation.

4. Casuistique

Selon les quatre types de critères exposés plus haut, nous avons retenu 15 patientes dont le diagnostic nous a paru certain et qui ont présenté une ou plusieurs grossesses dans le cours de la maladie.

Une étude approfondie, clinique et radiologique, des patientes se trouve résumée dans le tableau 2. A part trois, peut-être quatre cas d'iritis, la rareté des manifestations viscérales de la PSR (1 seul cas d'aortite) est évidente dans notre série comme dans d'autres séries publiées. Au vu du caractère relativement localisé et torpide de la pelvispondylite ankylosante, nous ne sommes pas surpris de trouver dans notre série 30 grossesses: 29 d'entre elles ont débuté alors que l'affection était hautement symptomatique. Dans un seul cas (G. C. 1938), la pelvispondylite a révélé ses premières manifestations cliniques en cours de gestation.

Résultats

Le tableau 3 représente graphiquement l'évolution de l'affection pelvispondylique au cours de la grossesse.

Dans 29 grossesses ayant débuté sur un terrain de pelvispondylite déjà symptomatique, nous retrouvons 26 fois une disparition pratiquement complète de l'atteinte clinique, soit dans 90 % des cas.

Chacune de ces rémissions est survenue à la fin du premier trimestre de la gestation, cela à plus ou moins deux semaines près. L'histoire de la patiente C. M. (1929) est particulièrement illustrative: en effet, cette malade a retrouvé cette amélioration dans chacune de ses 7 grossesses successives.

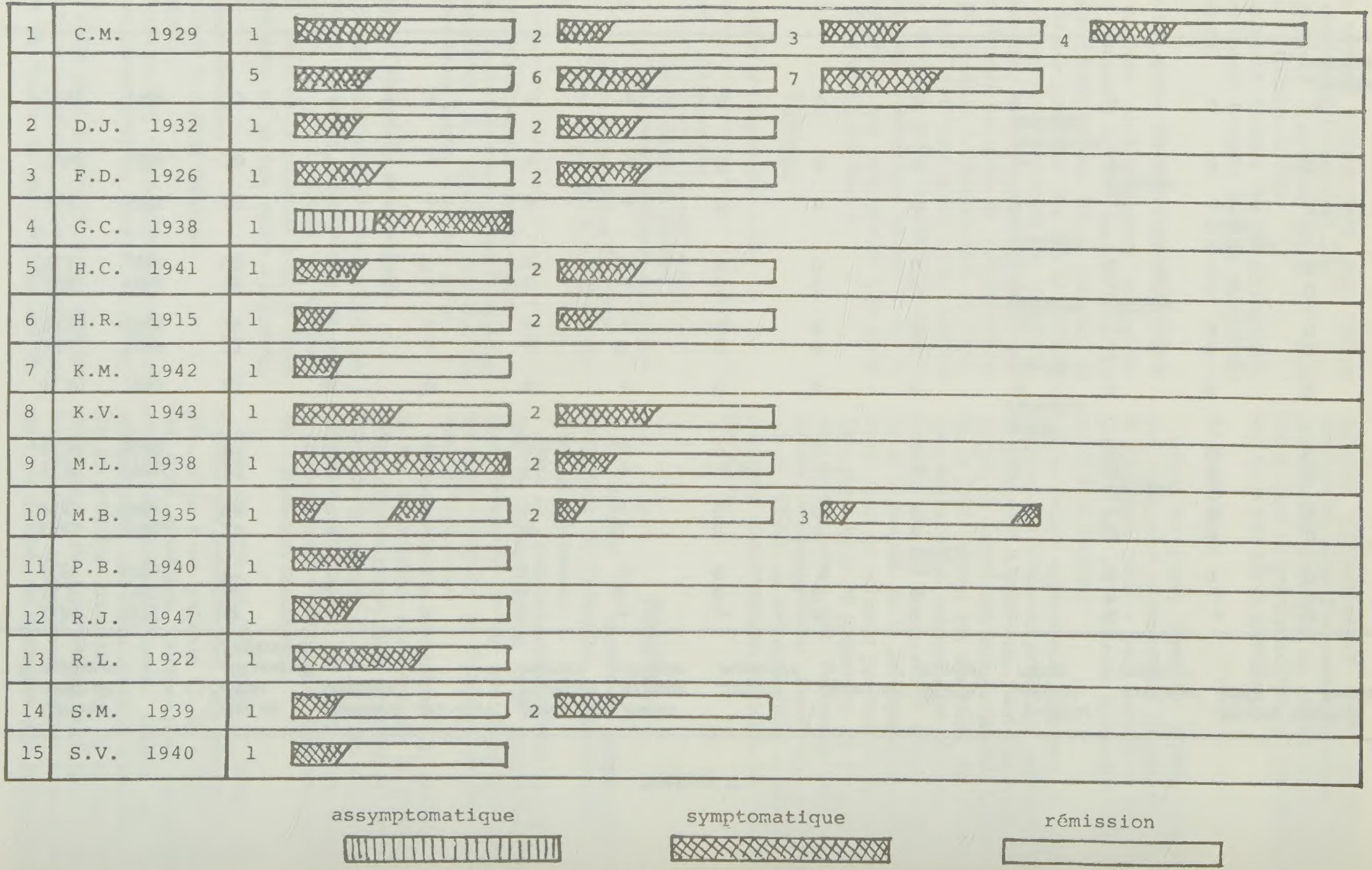
Dans un seul cas (No 4 G. C. 1938), nous n'avons pas retrouvé une telle rémission. De plus, chez notre patiente C. B. (1935), deux des trois grossesses (toutes trois nettement améliorées dans un premier temps) ont été marquées par une réexacerbation transitoire en fin du deuxième trimestre lors de la première grossesse, en fin du troisième trimestre de gestation lors de la troisième. Notons à ce propos qu'il est difficile de distinguer une aggravation

Tableau 2

	Initiales	*année de naissance*	*Age au début clinique de l'affection*	*Anamnèse familiale*	*HL-A 27*	*Sacro-iliite bilatérale majeure*	*Rachis Atteinte clinique*	*Syndes-mophytes*	*Squarring*	*Discites étagées*	*Arthrites périphé-riques*	*Axiale = coxite*	*Atteinte viscérale Iritis*	*Aortite*
1	C.M.	1929	24	+	+	+	+	+	0	0	0	0	+	0
2	D.J.	1932	24	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	0
3	F.D.	1926	37	+	+	+	+	0	+	— D5 D7	0	0	0	0
4	G.C.	1938	23	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
5	H.C.	1941	25	∅	+	+	++	0	0	0	0	+ clinique	0	0
6	H.R.	1915	37	+	+	+	+	++	++	++	0	0	0	0
7	K.M.	1942	17	+	+	+	+	0	0	0	— gonite talalgies	0	0	0
8	K.V.	1944	23	∅	+	+	+	0	0	0	+ cheville	0	0	0
9	M.L.	1938	22	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
10	M.B.	1935	18	+	+	+	+	+	0	0	+ talalgies	+ clinique	0	0
11	P.B.	1940	30	∅	+	+	++	0	0	0	0	0	0	0
12	R.J.	1947	22	0	0	+	+	0	0	0	+ talalgies	0	? conjonc-tivite	0
13	R.L.	1922	22	?	+	+	+	0	0	0	0	+ clinique	+	0
14	S.M.	1939	20	0	+	+	++	0	0	0	+ manubrio-sternale	0	0	0
15	S.V.	1940	25	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+ insuffisance aortique

Tableau 3

Grossesses



inflammatoire de la sacro-iliite des lombo-sciatalgies statiques banales de fin de grossesse. Il est donc d'autant plus impressionnant de voir 26 grossesses sur 30 se terminer sans lombalgie !

Discussion

Jusqu'à ce jour, le problème PSR et grossesse a été illustré par des cas isolés, des séries limitées qui n'ont pas abouti à des conclusions certaines.

Il a été surprenant d'obtenir, dans une série suffisante de grossesses, des résultats aussi catégoriques. En effet, en cours de grossesse, les rémissions sont plus fréquentes, plus spectaculaires même que dans la PR, et sont pratiquement prévisibles avec une monotonie dans l'horaire d'apparition (aux environs de la douzième semaine de la gestation).

Essai d'interprétation

Il pourrait s'agir ici d'un fait divers, d'une curiosité médicale isolée. Mais, indépendamment de tout effort d'interprétation physiopathologique, cette observation suffirait à elle seule à placer la PSR aux antipodes des maladies aggravées par la grossesse, telles que le LED rénal et la sclérodermie. Une représentation graphique (fig. 1) permettrait ainsi de placer la PSR au «pôle bénéfique» (+), le LED au «pôle d'aggravation» (—), dans l'axe linéaire des effets de la grossesse sur les maladies rhumatismales; les formes non rénales des LED et la PCE y occuperaient des places intermédiaires moins caractéristiques.

L'interprétation de ces observations cliniques n'est pas aisée: on pourrait essayer d'attribuer les bienfaits de la grossesse, dans certaines polyarthrites, à l'effet humoral d'une hormone telle que l'hormone non stéroïdienne stabilisatrice de lysosomes, récemment découverte par *Persellin* et ses collaborateurs (1974). Toutefois, cet effet humoral n'explique pas l'aggravation du lupus érythémateux disséminé et de la sclérodermie.

Si, au contraire, ces effets différents de la grossesse révélaient en fait un gradient de réactivité tissulaire et immunologique, on serait alors en droit d'exiger que cette réactivité différentielle se manifeste également sur d'autres plans (cliniques, épidémiologiques ou génétiques par exemple).

En dépassant ainsi le critère strict introduit par la grossesse, des similitudes de réactivité tissulaire permettent de grouper autour de la pelvispondylite rhumatismale d'autres affections telles que la maladie de Reiter (ces deux affections sont souvent difficiles à distinguer),

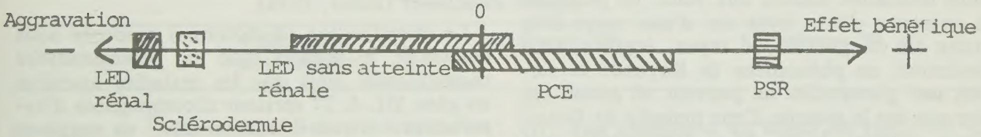


Fig. 1. — *Effets différentiels de la grossesse dans certaines maladies rhumatismales*

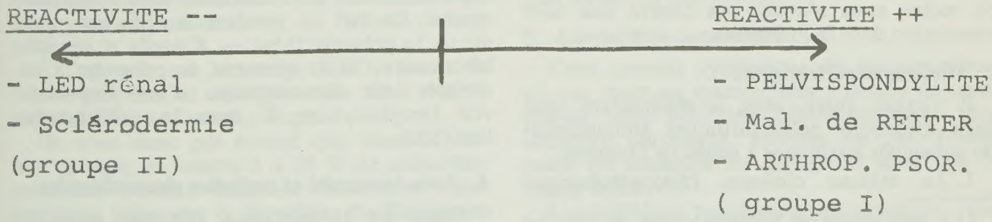


Figure 2

certaines formes de polyarthrites rhumatismales juvéniles, et enfin l'arthropathie psoriasique, parfois impossible à séparer cliniquement de la maladie de Reiter, et pouvant s'accompagner de pelvispondylite. En admettant, pour l'instant, la thèse d'une réactivité tissulaire différentielle, ce groupe (I) de maladies devrait alors se trouver aux antipodes (fig. 2) d'un groupe (II) formé par le lupus érythémateux disséminé avec atteinte rénale et la sclérodermie.

1. Aspects cliniques de cette classification

L'antagonisme tissulaire entre ces deux groupes de maladies ne devient pleinement évident que si l'on enregistre aussi bien les particularités cliniques, immunologiques et génétiques publiées et *connues* pour chacun des groupes que, surtout, *les exclusions,* les associations négatives qui n'arrivent pas à publication. De telles associations négatives (le «jamais» au sens médical du terme, marqué par le signe ∅) représentent en fait des jalons importants dans l'acheminement de la pensée vers un diagnostic clinique et des «arguments lourds» dans toute classification. Les associations positives (+) sont représentées dans le tableau par le chiffre de fréquence, lorsque celui-ci est connu [2].

En règle générale, les deux groupes de maladies manifestent leurs premiers signes cliniques entre 20 et 40 ans. La prédominance sexuelle, qui ne se manifeste d'ailleurs qu'à l'âge adulte, et la différence entre les prédilections tissulaires sautent aux yeux: en pratique, la présence d'une iritis ou d'une sacro-iliite exclut un diagnostic de lupus érythémateux disséminé; un phénomène de Raynaud et surtout une glomérulite ne peuvent en aucun cas être mis sur le compte d'une maladie de Reiter, d'une pelvispondylite, d'une arthropathie psoriasique. En fait, il n'est pas certain qu'une maladie du groupe I puisse coexister chez l'homme avec une affection de l'autre type; du moins nous n'avons pas trouvé une telle association dans la littérature.

2. Modèles expérimentaux

Il n'existe guère, chez le mammifère, que deux affections polyarthritiques rhumatismales subaiguës analogues à celles de l'homme:

1. Le tableau clinique, histopathologique et immunologique, ainsi que la prédominance chez le sexe féminin, donc les principales caractéristiques du lupus érythémateux disséminé, se retrouvent fidèlement reproduits chez la souris néo-zélandaise hybride (NZB/W), c'est-à-dire la première génération d'un croisement entre les souches blanches (W) et noires (B).

2. Diamétralement opposées sont les réactivités tissulaires immunologiques de la polyarthrite subaiguë ankylosante du rat qui apparaît quinze jours après une seule injection d'adjuvant (tuberculinique huileux) de Freund: cette polyarthrite limitée dans le temps est accompagnée d'une spondylite, parfois même d'une balanite et conjonctivite, mais, contrairement à la souris NZB, elle évolue en l'absence de toute glomérulite et de toute auto-immunité, en particulier en l'absence de facteurs rhumatoïdes et antinucléaires.

Nous n'avons pas connaissance d'autres modèles expérimentaux de polyarthrite inflammatoire non infectieuse chez l'animal.

Il ne semble pas qu'il existe, à ce jour, de travaux étudiant l'effet de la grossesse sur l'un ou l'autre de ces deux modèles.

3. Type de réactivité cyto-immunologique

Les maladies du groupe II, leur modèle expérimental, la souris NZW et leur «analogue néoplasique» le lymphome sont caractérisés par une tendance à l'«anergie», c'est-à-dire la *faiblesse thymo-lymphocytaire,* qui semble aller de pair avec l'apparition d'auto-immunité antinucléaire (*Bitter,* 1974).

La classification (dichotomie) proposée nous amènerait à prévoir que la pelvispondylite rhumatismale ainsi que les maladies associées au gène HL-A 27 seraient accompagnées d'*hyperactivité thymo-lymphocytaire,* ne serait-ce que pour le fait que la polyarthrite ankylosante du rat est provoquée par l'adjuvant tuberculinique (de Freund), c'est-à-dire le prototype d'un *hyperactivateur* de l'immunité thymo-lymphocytaire. De fait — pendant la rédaction même de la présente thèse — *Kinsella* et ses collaborateurs (1974) viennent de présenter à un congrès leur démonstration d'une hyperactivité lymphocytaire T dans la pelvispondylite (100).

4. Auto-immunité et maladies rhumatismales

Outre les antagonismes cliniques entre les deux groupes d'affections et l'effet diamétralement opposé de la grossesse, cette classification selon la réactivité immunologique nous amène à mentionner la répartition très parci-

[2] La documentation bibliographique de tous les éléments (associations positives et négatives, incidences, réactivité immunologique, etc.) qui figurent sur le tableau 4 dépasserait largement le cadre de cette thèse.

Tableau 4

ø = *jamais* + = *fréquent* N = *normal*	*Manifestations*	*Groupe* **1** *Réactivité* +	*Groupe* **2** *Réactivité* —
Age au début Sexe (proportion)		(20 à 40 ans) M : F = 8 : 2	(20 à 40 ans) M : F = 2 : 8
Manifestations cliniques	Sacroiliite Iritis Sérosite Vasculite (Raynaud) Glomérulite	+ + ø ø ø	ø ø + + +
Associations morbides	Thyroïdite de Hashimoto Syndrome de Sjögren Amiloïdoses secondaires	ø ø 6 à 15%	dans 5 à 10% des cas dans 5 à 20% des cas +
Réactivité immunologique	Effets de la grossesse Hyper-immunité antivirale Auto-immunité Lymphocyte B Lymphocyte T	Amélioration jusqu'à 90% ø ø probablement N probablement hyper-actif –	Aggravation +++ 40 à 100% ANA —Hyper-actif — Bitter 1971 cité dans Bitter 1974
Génétique	Hérédité type: Jumeaux univ. Race noire HL-A	Autosomal dominant dans la PSR Concordants dans la PSR rarissime (3) HL-A27	Prédisposition? 50% discordants 3× plus fréquent W5 et HL-A7 (chez les Noirs) HLA 1-8 (chez les Blancs) (*cf.* lymphomes)
Modèle expérimental	Maladies animales	Arthrite fibrosante du rat (adjuvant de Freund)	Lupus de la souris NZB/W (F^1)
	« Equivalent néoplastiques »	Myélomes (78)	Lymphomes (24, 47)

monieuse de l'auto-immunité dans les maladies rhumatismales: en effet, les maladies à «réactivité +» sont curieusement épargnées de tout phénomène auto-immun. On ne trouve jamais d'anticorps antinucléaires dans les maladies de ce groupe, ni même trace de facteur rhumatoïde.

A l'opposé, ces anticorps sont présents de façon bruyante et multiple dans 40 à 100 % des maladies de l'autre groupe.

On n'est donc pas étonné que, dans ce dernier groupe, on trouve 5 à 20 % de coïncidences avec d'autres maladies fortement auto-immunes telles que la thyroïdite de Hashimoto et le syndrome de Sjögren, associations parfaitement inconnues dans la pelvispondylite ankylosante, le Reiter ou l'arthropathie psoriasique. Cette discrépance absolue pourrait bien être due également au degré de réactivité des lymphocytes: il a été postulé (*Bitter*, 1974) que l'«anergie lymphocytaire» est une condition sine qua non pour l'apparition d'auto-immunité quelle qu'elle soit (5).

5. Amyloïdose secondaire

Cette atteinte systémique du tissu conjonctif qui, chez les mammifères, menace de compliquer toute affection inflammatoire ou proliférative chronique, épargne en fait totalement les maladies du groupe II ainsi que la souris NZB-W.

L'amyloïdose représente, en revanche, une complication mortelle en puissance dans 6 à 15 % des patients atteints de pelvispondylite rhumatismale, de maladie de Reiter ou d'arthropathie psoriasique (incidence qui, dans cer-

taines série:, atteint celle connue dans le myélome).

6. Extrapolation génétique (nature du «terrain» prédisposant)

Tout se passe comme si, dans ce grand fouillis clinique et immunologique que représentent les différentes maladies rhumatismales inflammatoires, se dessinaient *deux gènes de réponse immunitaire* et tissulaire distincts ('immune response genes'), l'un se manifestant par un effet adjuvant, hyperactivant les lymphocytes T et associé chez l'homme au gène HL-A 27. L'autre modalité, au contraire, se reconnaissant à une tendance à l'auto-immunité bruyante, à une hyperimmunité antivirale généralisée, en fait à une hyperactivité indiscriminée du lymphocyte B responsable de l'immunité *humorale* avec, en corollaire, une nette tendance à la faiblesse fonctionnelle du lymphocyte T et l'absence totale d'amyloïdose secondaire.

7. Exemple d'application pratique de cette classification

Cette dichotomie semble déjà pouvoir se vérifier dans la pratique: une étude longitudinale des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles suivies pendant une quinzaine d'années vient d'être présentée par *Barbara Ansell* (99) à un symposium, cela pendant la rédaction même de cette thèse: il s'avère qu'une partie de ces polyarthrites juvéniles évolue de façon oligoarthritique persistante asymétrique avec une tendance nette à la sacro-iliite, à l'iritis répétée (101), une très grande fréquence d'association avec l'antigène HL-A 27 (73) et l'absence d'anticorps antinucléaires. Alors que d'autres polyarthrites juvéniles à évolution souvent plus brève avaient commencé de façon fébrile avec de bruyantes atteintes systémiques et se trouvaient fréquemment accompagnées d'anticorps antinucléaires.

Conclusions

Une étude systématique de l'effet de la grossesse (30 grossesses) sur la pelvispondylite rhumatismale a permis:

1) de démontrer un effet bénéfique dans plus de 90 % des cas, se situant de façon constante vers la douzième semaine de gestation. Cet effet est apparu plus prévisible que dans la polyarthrite rhumatoïde (tableau 3) et, à notre connaissance, n'avait pas suffisamment attiré l'attention à ce jour;

2) d'aboutir à une première étape de classification clinique et biologique des maladies rhumatismales inflammatoires, basée sur l'état de réactivité immunologique et immunogénétique (HL-A); la tendance à l'amyloïdose secondaire, à l'auto-immunité et l'effet de la grossesse en étant les caractéristiques marquantes (tableau 4).

Bibliographie

1. *Asboe-Hansen G.:* Endocrine control of connective tissue. *Amer. J. Med., 26,* 470-484, 1959.
2. *Bardawil W. A.* and *Toy B. L.:* The natural history of choriocarcinoma: Problems of immunity and spontaneous regression. *Ann. NY. Acad. Sci., 80,* 197-261, 1959.
3. *Baum J.* and *Ziff M.:* The rarity of ankylosing spondylitis in the black race. *Arthritis and Rheum., 14,* 13-18, 1971.
4. *Billingham R. E.:* Transplantations immunity and maternal-fetal relation. *N. Engl. J. Med., 270,* 667-672, 720-727, 1964.
5. *Bitter T.:* Systemic lupus erythematosus. *Rheumatology, 5,* 49-243, 1974.
6. *Bloom B. R.* and *Glade P. H.:* «In Vitro Methods in Cell-mediated Immunity.» (Eds) Acad. Press., New York, 168-181, 1971.
7. *Bole G. G., Friedlaender M. H.* and *Kent Smith C.:* Rheumatic symptoms and serological abnormalities induced by oral contraceptives. *The Lancet, 15,* 323-326, 1969.
8. *Bonnard G. D., Chappuis M., Glauser A., Jeannet M.* and *Barrelet V.:* Human feto-maternal symbiosis and cellular immunological unresponsiveness in vitro, Proc. Ist. Int. Congr. on Immunology in Obstetrics and Gynecology. Padova, 1973.
9. *Burnet F. M.:* «The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity.» Cambridge Univ. Press, 1971.
10. *Castor C. W.* and *Baker B. L.:* The local action of adrenocortical steroids on epidermis and connective tissue of the skin. *Endocrinol., 47,* 234-241, 1950.
11. *Castor C. W.* and *Fries F. F.:* Composition and function on human synovial connective tissue cells measured in vitro. *J. Lab. Clin. Med., 57,* 394-407, 1961.
12. *Castor C. W.* and *Muirden K. D.:* Collagen formation in monolayer cultures of human fibroblast. The effects of hydrocortisone. *Lab. Invest., 13,* 560-574, 1964.
13. *Ceppelini R., Bonnard G. D., Coppo F., Miggiano V. C., Pospisil M., Curtoni E. S.* and *Pellegrino M.:* Mixed leucocyte cultures and HL-A antigens. Reactivity of young fetuses, newborns and mothers at delivery. *Transplant. Proc., 3,* 58-70, 1971.
14. *Chain E.* and *Duthie E. S.:* Identity of hyaluronidase and spreading factor. *Brit. J. Exptl. Pathol., 21,* 324-338, 1940.
15. *Chapel T. A.* and *Burns R. E.:* Oral contraceptives and exacerbation of lupus erythematosus. *Amer. J. Obstet. Gynec., 110,* 366-369, 1971.

16. *Christy N. P., Wallace E. Z.* and *Jailer J. W.:* The effect of intravenously-administered ACTH on plasma 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroids in normal individuals and in patients with disorders of the adrenal cortex. *J. Clin. Invest., 34,* 899, 1955.

17. *Cloeren S.:* Report of the prognosis of patients with malignant tumors in pregnancy especially with regard to indications for legal termination of pregnancy. *Gynazcologia, 159,* 3-21, 1965.

18. *Cohen M., Stiefel M., Reddy W.J.* and *Laidlaw J. C.:* The secretion and disposition of cortisol during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol and Metab., 18,* 1076-1092, 1958.

19. *Cooper D. J.* and *Schmidt A.:* The effect of sex hormones on the spreading reaction and reconstitution of the connective-tissue barrier in the mouse. *Acta Pharmacol. Toxicol., 13,* 155-168, 1957.

20. *Craft I. L., Scrivener R.* and *Dewhurst C. J.:* Prostaglandin F2alpha levels in the maternal and fetal circulations in late pregnancy. *Journ. Obst. Gyn. Brit. Comm., 80,* 616-618, 1973.

21. *Crawford G. M.* and *Leeper R. W.:* Deseases of the skin in pregnancy. *Arch. Dermat. and Syph., 61,* 753, 1950.

22. *Currie G. A.:* Immunology of pregnancy: the foeto-maternal barrier. *Proc. S. Soc. Med., 61,* 1206-1212, 1968.

23. *D'Cruz I. A., Balani S. G.* and *Iyer L. S.:* Infectious hepatitis and pregnancy. *Obstet. Gynecol., 31,* 449-455, 1968.

24. *Debray J.:* Maladie de Hodgkin et grossesse. *Entretiens de Bichat,* 261, 1962.

25. *De Dombal F. T., Burton I. L.* and *Goligher J. C.:* Crohn's disease and pregnancy. *Brit. Med. Journ., 3,* 550-553, 1973.

26. *Donaldson L. B.:* Lupus erythematosus in pregnancy. *West. J. Surg., 60,* 579, 1952.

27. *Donaldson L. B.* and *de Alvares R. R.:* Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec., 83,* 1461-1473, 1962.

28. *Dubois E. L.:* «Lupus Erythematosus». *Mc Graw-Hill New York first edition,* 270-276, 1966.

29. *Eastman N. J. Williams:* Obstetrics (ed. 10) New York, Appleton, 1950.

30. Editorial: Immunological changes in women. *Lancet, i,* 909-910, 1974.

31. *Edwards L. C.* and *Dunphy J. E.:* Wound healing. II. Injury and abnormal repair. *New Engl. J. Med., 259,* 25-285, 1958.

32. *Ellis F. A.* and *Bereston E. S.:* Lupus erythematosus associated with pregnancy and menopause. *Arch. Dermat. and Syph., 65,* 170, 1972.

33. *Emery A. E. H.* and *Lawrence J. S.:* Genetics of ankylosing spondylitis. *J. Med. Genetics, 4,* 239-244, 1967.

34. *Fish S. A.:* Maternal death due to disseminated varicella. *JAMA, 173,* 978-979, 1960.

35. *Friedman E. A.* and *Rutherford J. W.:* Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstet. and Gynec., 8,* 601-610, 1956.

36. *Garsenstein M., Pollak V. E.* and *Kark R.M.:* Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *New Engl. J. Med., 267,* 165-169, 1962.

37. *Goble Frans C.* and *Konopka E. A.:* Sex as a factor in infectious diseases. *TNYAAE, 35* (4), 325-345, 1973.

38. *Gofton J. P.:* Report from the subcommittee on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Population Studies of the Rheumatic Diseases. Proc. 3rd Int. Symposium New York, June 5-10, 1966. Edit. by Ph. Bennet and P. H. N. Wood. Amsterdam. *Exerpta Medica Foundation* (Int. Congr. Ser. No *148*), 1968.

39. *Greenberg M., Jacobziner H., Pakter J.* et coll.: Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City 1957. *Am. J. Obstet. Gynecol., 76,* 897-902, 1958.

40. *Hadida M.* et *Sayag J.:* Lupus érythémateux subaigu apparu après une cure de Norlutin chez une malade atteinte de lupus érythémateux chronique. *Soc. franç. derm. syph. bull., 74,* 616, 1968.

41. *Harvey A., Mc G.* et coll.: Systemic lupus erythematosus. *Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medecine, 33,* 291. 1954.

42. *Hart F. D., Bell A. C. H.* and *Organe G.S.W.:* Pregnancy in ankylosing spondylitis. A report of two cases. *Ann. Rheum. Dis., 10,* 54-60, 1951.

43. *Hart F. D.* and *Robinson K. C.:* Ankylosing spondylitis in women. *Ann. Rheum. Dis., 18,* 15-23, 1959.

44. *Hempel K. H., Fernandez L. A.* and *Persellin R. H.:* Effect of pregnancy on isolated lysosomes. *Nature (Land), 226,* 955-956, 1970.

45. *Hench P. S.:* The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydarthrosis. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin., 13,* 161, 1938.

46. *Hengst P.* und *Apostoloff:* Schwere hämorrhagische Diathese bei Lupus Erythematodes visceralis in der Schwangerschaft. *Zbl. Gynäk., 94,* 1014-1018, 1972.

47. *Hennesy J. P.* and *Rottino A.:* Hodgkin's disease in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec., 87,* 851, 1963.

48. *Hisaw F. L.* and *Zarrow M. X.:* The physiology of relaxin. *Vitam. and Horm., 8,* 151-178, 1950.

49. *Hviberg E.:* Bindevævets vandinhold og grundsubstansens vanbinding. *Thesis, Univ. of Copenhagen,* 1962.

50. *Jeannet M., Saudan Y., Nasseh A.* and *Bitter T.:* Histocompatibility allotype W 27 in patients with ankylosing spondylitis. *Lancet, ii* (submitted), 1974.

51. *Kasakura S.:* Is cortisol responsible for inhibition of MLC reactions by pregnancy plasma. *Nature, 246,* 496-497, 1973.

52. *Kay D. R.* and *Bole G. G.:* Antinuclear antibiodies, rheumatoid factor and C-reactive protein in serum of normal women using oral contraceptives. *Arthritis and Rheumatism, 14,* 239-248, 1971.

53. *Kimball H. R., Wolff S. H., Vogel J. M.* and *Perry S.:* Experimental etiocholanolone fever.

Febrile reactivity in men and women. *J. Clin. Endocr., 26,* 222-224, 1966.

54. *Kivirikko K. I., Laitinen O., Aer J.* and *Halme J.:* Studies with 14C-proline on the action of cortisone on the metabolism of collagen in the rat. *Biochem. Pharmac., 14,* 1445-1451, 1965.

55. *Knowlon A. J., Mudge G. H.* and *Jailer J. W.:* Pregnancy in Addison's disease. Report of four patients, *9,* 514-528, 1949.

56. *Lanman J. T.* and *M. D.:* Immunologic interactions between mother and fetus in mammalian pregnancy. *Immunologic Incompetence. Ed. B. M. Kagan Year Book Medical Publishers Inc.,* 105-117, 1971.

57. *Lansbury J.:* Unpublished data.

58. *Lawrence H. S.:* Transfer factor and cellular immune deficiency disease. *New England J. Med., 283,* 411-419, 1970.

59. *Leca A. P.* et *Lièvre J. A.:* Spondylarthrite ankylosante sans signe radiologique (évolution pendant 9 ans). Influence de la grossesse. *Revue de rhumatisme, 37,* 502-505, 1970.

60. *Luchessi O. Y. M.: El dia medico, 18,* 333, 1946.

61. *Mc Bride A. M.* and *Mc Collum D. E.:* Ankylosing spondylitis in women. The disease and its prognosis *N.C.M.J., 34,* 34-37, 1973.

62. *Mendelon D. A.* and *Lewis G. C. Jr.:* Varicella pneumonia during pregnancy. *Obstet. Gynecol., 33,* 98-99, 1969.

63. *Meringan T. C.:* Host defense against viral disease. *New Engl. J. Med., 290,* 323-329, 1974.

64. *Murray F. A.:* Lupus erythematosus in pregnancy. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm., 65,* 401-408, 1958.

65. *Ogston A. G., Philpot J. S. L.* and *Zuckermann S.:* Observations related to the swelling of sexual skin in rhesus monkeys. *J. Endocrinol., 1,* 231-238, 1939.

66. *Oka M.* and *Vainio E.:* Effect of pregnancy on the prognosis and serology of rheumatoid arthritis. *Acta Rheum. Scand., 12,* 47-52, 1966.

67. *Olmer M., Guillet F., Blanc B., Tessier G.* et *Piana L.:* Lupus érythémateux disséminé et grossesse. *Bull. fed. soc. gyn. lang. fr., 21,* 162-164, 1969.

68. *Perl E.* and *Catchpole H. R.:* Changes induced in the connective tissue of the pubic symphysis of the guinea pig with estrogen and relaxin. *E.M.A. Arch. pathol., 50,* 233-239, 1959.

69. *Persellin R. H.:* Lysosome stabilisation by adjuvant arthritis serum. *Arthritis and Rheumatism, 15,* 144-152, 1972.

70. *Pickard R. E.:* Varicella pneumonia in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol., 101,* 504-508, 1968.

71. *Pimstone B.:* Systemic lupus erythematosus exacerbated by oral contraceptives. *S. Afr. J. Obstet. Gynec., 4,* 62-63, 1966.

72. *Ploman L.:* Human skin permeability in pregnancy and menstruation. *Acta Endocrinol. Suppl., 14,* 3-25, 1953.

73. *Rachelefsky G. S., Terasaky P. I., Katz R.* and *Steiehn E. R.:* Increase prevalence W. 27 in juvenile rheumatoid arthritis. *New England J. Med., 290,* 892-893, 1974.

74. *Ragan C.:* The physiology of the connective tissue. *Ann. Rev. Physiol., 14,* 51-72, 1952.

75. *Rao A. R., Prahlad I.* and *Swaminathan M.:* Pregnancy and smallpox. *J. Indian med. assoc., 40,* 353-363, 1963.

76. *Robinson H. J.* and *Bernhard W. G.:* 17-21-dihydroxy-20-ketosteroids in plasma during and after pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. and Metab., 15,* 317-323, 1955.

77. *Romanus R.* and *Yden S.:* «Pelvispondylitis Ossificans, Rheumatoid or Ankylosing Spondylitis». Muntisgoard (Copenhagen), 1955.

78. *Rosner F., Soong B. C., Krim M.* and *Miller S. P.:* Normal pregnancy in a patient with multiple myeloma. *Obst. and Gynec., 31, 6,* 811-820, 1968.

79. *Russel F., Schlant J., Percy J. S.* and *Dossetor J. B.:* HL-A (Transplantation) Antigens in ankylosing spondylitis and Crohn's diesease. *The Journal of Rheumatology, 1:2,* 203-209, 1974.

80. *Schleicher E. M.:* L. E. cells after oral contraceptives. *The Lancet,* 821-822, 1968.

81. *Schoultz B., Stigbrand T.* and *Tärnvik A.:* Inhibition of PHA-induced lymphocyte stimulation by pregnancy zone protein. *FEBS letters, 38,* 23-25, 1973.

82. *Seeberg G.:* Cutaneous absorption during the menstrual cycle and its influence on intradermal reactions of the delayed type. *Acta dermato. venereol., 30,* 231-238, 1950.

83. *Sharon E., Jones J., Diamond H.* and *Kaplan D.:* Pregnancy and azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Am. Journ. Obst. and Gyn., 118,* 25-28, 1974.

84. *Siegel M., Greenberg M.:* Incidence of poliomyelitis in pregnancy, its relation to maternal age, parity and gestional period. *New England J. Med., 253,* 841-847, 1955.

85. *Simmons R. L.:* Histocompatibility and the survival of the fetus. Current contreversies. *Transplant. Proc., I,* 47-42, 1969.

86. *Slate W. G.* and *Graham A. R.:* Scleroderma and pregnancy. *Pacific Coast Obst. Gyn. Soc. (Trans.), 35,* 49-55, 1967.

87. *Steinberg C. L.:* Brucellosis as cause of sacro-iliac arthritis, study of its relation ship to rheumatoid spondylitis. *J. Amer. Med. Ass., 138,* 15-19, 1948.

88. *Stimson W.:* Transplantation-Nature's success. *Lancet, i,* 1972.

89. *Talmage R. Van N.:* Changes produced in the symphysis pubis of the guinea pig by the sex steroids and relaxin. *Anat. Record, 99,* 91-113, 1947.

90. *Talermann A., Serjeant R.* and *Milner P. F.:* Normal pregnancy in a patient with multiple myelona and sickle cell aneamia. *W. I. Med. J. XX, 97,* 97-100, 1971.

91. *Thong Y. H., Steele R. W., Vincent M. M., Hensen S. A.* and *Bellanti J. A.:* Impaired in vitro cell-mediated immunity to rubella virus during pregnancy. *N. Engl. J. Med., 289,* 604-606, 1973.

92. *Turner S. G., Levine L.* and *Rothmann A.:*

Lupus erythematosus and pregnancy. *Am. J. Obstet. and Gynec., 70,* 102, 1955.

93. *Tyson T. L., Thompson W. A. L.* and *Ragan C.:* Marie Strumpell spondylitis in women. *Ann. Rheum. Dis., 12,* 40-42, 1953.

94. *Van Kets. H.* and *Thiery M.:* Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Bull. Soc. Roy. Belg. Gynec. et Obst., 37,* 469-476, 1969.

95. *Venning E. H.:* Adrenal fonction in pregnancy. *Endocrinology, 39,* 203-220, 1946.

96. *Venning E. H., Dyrenfurth I., Löwenstein L.* and *Beck J.:* Metabolic studies in pregnancy and the puerperium. *J. Clin. Endocrinol. and Metab., 19,* 403-424, 1959.

97. *Wilkinson M.* and *Bywaters E. G. L.:* Clinical features and course of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum Dis., 17,* 209-228, 1958.

98. *Zarrow M. X.* and *Brennan D. M.:* Increased concentration of water in uterus of the rat following treatment with relaxin. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95,* 745-747, 1957.

99. *Ansell B. M., Bywaters E. G. L.* and *Wood P. H. N.:* «Is juvenile chronic polyarthritis (US = J. R. A.) more than one disease?» *Arthr. Rheum.* (Abstr.) in press, 1974.

100. *Kinsella T.D.:* «Enhanced in vitro transformation of T and B lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis (AS).» (Abstr.) in press, 1974.

101. *Saudan Y.* et *Gauthier E.:* Unpubl. observations, 1970.

Imprimé par Médecine et Hygiène — Genève — Suisse